

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁵ : A61K 31/28, 9/18, 7/48 A61K 47/32, 47/38	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 90/14082 (43) Date de publication internationale: 29 novembre 1990 (29.11.90)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR90/00343 (22) Date de dépôt international: 16 mai 1990 (16.05.90) (30) Données relatives à la priorité: 89/06422 17 mai 1989 (17.05.89) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): CENTRE INTERNATIONAL DE RECHERCHES DERMATOLOGIQUES (CIRD) [FR/FR]; Sophia Antipolis, F-06560 Valbonne (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement) : SHROOT, Braham [GB/FR]; Villa 35, Hameaux de Val-Bosquet, Chemin de Val-Bosquet, F-06600 Antibes (FR). BRZOKEWICZ, Alain [FR/FR]; Les Jonquilles, Bâtiment 4, Les Sem-boules, F-06600 Antibes (FR). CARON, Danièle [FR/FR]; 3, rue de Boyère, Haut-Sartoux, F-06560 Valbonne (FR).		(74) Mandataire: STALLA-BOURDILLON, Bernard; Cabinet Nony & Cie, 29, rue Cambacérès, F-75008 Paris (FR). (81) Etats désignés: AT, AU, CA, CH, DE*, DK, ES, FI, GB, JP, NL, NO, SE, US. Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i> <i>Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si de telles modifications sont reçues.</i>
(54) Title: RETINOIC ACID-BASED AQUEOUS GEL (54) Titre: GEL AQUEUX A BASE D'ACIDE RETINOIQUE (57) Abstract <p>All-trans or 13-cis retinoic acid-based aqueous gel. This gel is characterized in that retinoic acid is present, in a soluble and stable state, in a proportion by weight of 0.025 to 0.2 % by weight, in the presence of 0.2 to 1.8 % by weight of β-cyclodextrine and a hydroxylated organic base in a proportion such that the pH of said gel is of between about 7.0 and 8.5, the gelling agent being present in a proportion such that the gel has a viscosity of between about 1.5 Pa.s. and 10 Pa.s. This gel can be used in the pharmaceutical and cosmetic fields, particularly in the treatment of various forms of acne, psoriasis or other dermatological ailments.</p> (57) Abrégé <p>Gel aqueux à base d'acide rétinoïque all-trans ou 13-cis. Ce gel se caractérise par le fait que l'acide rétinoïque est présent, à l'état soluble et stable, en une proportion de 0,025 à 0,2 % en poids, en présence de 0,2 à 1,8 % en poids de β-cyclodextrine et d'une base organique hydroxylée en une proportion telle que le pH dudit gel soit compris entre environ 7,0 et 8,5, l'agent gélifiant étant présent en une proportion telle que le gel ait une viscosité comprise entre environ 1,5Pa.s et 10Pa.s. Ce gel trouve une utilisation dans les domaines pharmaceutique et cosmétique notamment dans le traitement de différentes formes d'acné, du psoriasis et autres affections dermatologiques.</p>		

DESIGNATIONS DE "DE"

Jusqu'à nouvel avis, toute désignation de "DE" dans toute demande internationale dont la date de dépôt international est antérieure au 3 octobre 1990 a effet dans le territoire de la République fédérale d'Allemagne à l'exception du territoire de l'ancienne République démocratique allemande.

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	ES	Espagne	MG	Madagascar
AU	Australie	FI	Finlande	ML	Mali
BB	Barbade	FR	France	MR	Mauritanie
BE	Belgique	GA	Gabon	MW	Malawi
BF	Burkina Faso	GB	Royaume-Uni	NL	Pays-Bas
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	NO	Norvège
BJ	Bénin	IT	Italie	RO	Roumanie
BR	Brazil	JP	Japon	SD	Soudan
CA	Canada	KP	République populaire démocratique de Corée	SE	Suède
CF	République Centrafricaine	KR	République de Corée	SN	Sénégal
CG	Congo	LI	Liechtenstein	SU	Union soviétique
CH	Suisse	LK	Sri Lanka	TD	Tchad
CM	Cameroun	LU	Luxembourg	TG	Togo
DE	Allemagne, République fédérale d'	MC	Monaco	US	Etats-Unis d'Amérique
DK	Danemark				

- 1 -

Gel aqueux à base d'acide rétinoïque

La présente invention a pour objet un gel aqueux contenant, à l'état solubilisé, de l'acide rétinoïque all-trans ou
5 13-cis et son utilisation en médecine humaine et en cosmétique.

Le nouveau gel selon l'invention trouve tout particulièrement une application dans le traitement des différentes formes d'acné, du psoriasis et autres affections dermatologiques liées à un désordre de la kératinisation (différenciation-
10 prolifération) et certaines affections à composantes inflammatoires et/ou immunoallergiques et dans certaines maladies de dégénérescence du tissu conjonctif. Ce nouveau gel peut également être utilisé pour lutter contre le vieillissement cutané actinique ou chronologique, pour atténuer ou supprimer les taches
15 pigmentaires cutanées et pour favoriser la cicatrisation. Il peut également trouver une application dans le domaine ophtalmologique, notamment pour le traitement des cornéopathies et présente également une activité anti-tumorale.

L'acide rétinoïque ou trétinoïne (DCI) est un agent
20 thérapeutique préconisé dans le traitement local des différentes formes d'acné ainsi que dans le traitement de certains troubles de la kératinisation.

Diverses formes galéniques ont été proposées, notamment des gels, des tampons, des crèmes ainsi que des solutions
25 à des concentrations en acide rétinoïque variant de 0,025% à 0,3%, et dont l'excipient est essentiellement constitué d'alcool éthylique à 95°, en vue d'en obtenir une bonne solubilisation.

Il existe également des médicaments destinés à l'administration orale contenant des rétinoïdes tels que l'acide
30 rétinoïque 13-cis ou l'étrétinate pour le traitement des acnés graves, du psoriasis et autres troubles sérieux de la kératinisation.

L'inconvénient majeur de l'acide rétinoïque est, par voie générale, sa toxicité systémique (tératogénicité et effets
35 indésirables dus à l'hypervitaminose A) et, par voie locale, son action irritante pouvant nécessiter dans certains cas l'arrêt du traitement.

-2-

Les solutions alcooliques à 0,2 et 0,3%, très fortement dosées en acide rétinoïque, sont par ailleurs tout à fait contre-indiquées dans le traitement de l'acné et réservées uniquement au traitement des troubles de la kératinisation.

5 Il a par ailleurs été constaté que la forme "gel dermique" dosée à 0,025% pouvait également présenter un effet irritant, ceci notamment du fait de la nature de l'excipient contenant un fort pourcentage en alcool éthylique à 95°.

10 Jusqu'à présent, il n'a pas été possible de réaliser des formes galéniques entièrement aqueuses contenant, à l'état solubilisé, l'acide rétinoïque all-trans ou 13-cis et présentant une bonne stabilité dans le temps.

15 L'acide rétinoïque possède en effet une très faible solubilité en milieu aqueux en raison de sa forte lipophilie et une mauvaise stabilité en raison de sa sensibilité à l'oxydation et à la lumière.

Dans le brevet US n°4.371.673, il a été proposé d'augmenter la solubilité de l'acide rétinoïque en milieu aqueux par formation de complexes à l'aide de cyclodextrines ou leurs
20 dérivés. Cependant, l'utilisation de la β -cyclodextrine à 1,7% en solution tamponnée pH 7,5 comme agent complexant, nécessite des temps de complexation de plusieurs jours et ne permet pas, par ailleurs, de solubiliser des quantités importantes d'acide rétinoïque. Les études qui ont été réalisées en fonction des
25 enseignements de ce brevet ont en effet mis en évidence que les quantités solubilisées étaient limitées à 0,02%.

Par ailleurs, selon les proportions d'acide rétinoïque à solubiliser, la stabilité physique du complexe est difficile à maîtriser et le complexe a tendance à reprecipiter dans
30 le temps sous forme microcristalline.

La présente invention se propose de fournir une nouvelle forme d'administration de l'acide rétinoïque sous forme d'un gel aqueux dans lequel l'acide rétinoïque est plus soluble et stable. Ce gel est par ailleurs agréable à utiliser et ne provoque
35 aucun effet irritant par application locale sur la peau.

L'utilisation d'une composition à usage thérapeutique ou cosmétique sous forme d'un gel présente l'avantage d'être mieux

-3-

acceptée par les utilisateurs que la forme liquide en raison d'une plus grande facilité d'application sur les parties de la peau à traiter.

La présente invention a donc pour objet, à titre de
5 produit industriel nouveau, un gel aqueux à base d'acide rétinoïque all-trans ou 13-cis, pour son utilisation dans le domaine pharmaceutique, notamment dermatologique, et dans le domaine cosmétique, dans lequel l'acide rétinoïque est présent à l'état soluble et stable en une proportion de 0,025 à 0,2% en poids, en
10 présence de 0,2 à 1,8% en poids, et de préférence de 0,7 à 1,7%, de β -cyclodextrine et d'une base organique hydroxylée en une proportion telle que le pH dudit gel soit compris entre environ 7,0 et 8,5, l'agent gélifiant étant présent en une proportion telle que le gel ait une viscosité comprise entre environ 1,5Pa.s et 10Pa.s.

15 Par l'expression "gel aqueux" telle qu'utilisée selon l'invention on doit entendre un gel ayant un pourcentage en eau supérieur ou égal à 85 % en poids par rapport au poids total du gel.

Selon l'invention, l'augmentation de la solubilité et la meilleure stabilité de l'acide rétinoïque sont obtenues par la
20 présence simultanée de la β -cyclodextrine et de la base organique hydroxylée qui permet, entre autre, d'assurer la salification de l'acide rétinoïque.

De façon préférentielle, le rapport en poids de l'acide rétinoïque à la β -cyclodextrine doit être compris entre
25 0,01 et 0,25 et de préférence entre 0,03 et 0,06.

Parmi les bases organiques hydroxylées qui peuvent être utilisées pour amener le pH entre 7,0 et 8,5, et de préférence entre 7,5 et 8,2, on peut notamment mentionner les amines di et tri-hydroxylées telles que la diéthanolamine, la diisopropanolamine
30 ou la triéthanolamine.

L'agent gélifiant permettant d'obtenir la viscosité voulue est choisi préférentiellement dans la famille des polymères dérivés de l'acide acrylique par exemple le "Carbopol 940" vendu par la Société GOODRICH ou des dérivés de cellulose tels que
35 l'hydroxypropylcellulose, par exemple le "Klucel HF" vendu par la Société HERCULES.

-4-

De préférence la concentration en agent gélifiant est comprise entre 0,1 et 5% en poids par rapport au poids total de la composition.

Selon une forme de réalisation préférée de
5 l'invention, le gel aqueux contient en outre au moins un agent anti-oxydant, permettant d'augmenter encore la stabilité dans le temps à température ambiante (supérieure à un an) ou à des températures élevées (supérieures ou égales à 45°C).

Parmi ces agents anti-oxydants généralement présents
10 dans le gel en une proportion en poids de 0,001 à 0,3%, on peut notamment mentionner le butylhydroxyanisole (BHA), le sulfite de sodium, l'acide ascorbique ou l'ascorbate de sodium éventuellement associé à un agent complexant des métaux tels que l'acide éthylènediaminetétracétique (EDTA).

15 Le gel selon l'invention peut également contenir au moins un agent conservateur tel que par exemple le parahydroxybenzoate de méthyle ou son sel sodique en une proportion en poids comprise entre 0,001 et 0,3%.

Il convient bien entendu que l'agent anti-oxydant
20 et/ou l'agent conservateur soit choisi parmi ceux présentant une bonne stabilité au pH du gel aqueux.

Les gels selon l'invention sont obtenus en préparant tout d'abord une solution concentrée d'acide rétinolique dans un mélange aqueux de β -cyclodextrine et de la base organique
25 hydroxylée choisie dans les proportions requises, puis en préparant séparément un gel-mère aqueux contenant l'agent gélifiant et éventuellement le ou les agent(s) conservateur(s) et le ou les antioxydant(s).

On procède ensuite au mélange sous agitation des
30 quantités adéquates de gel-mère et de solution concentrée d'acide rétinolique pour obtenir un gel final ayant le taux voulu d'acide rétinolique.

Le gel aqueux selon l'invention est destiné:

1) au traitement des affections dermatologiques liées
35 à un désordre de la kératinisation portant sur la différenciation et sur la prolifération, notamment pour traiter les acnés vulgaires, comédoniennes, polymorphes, les acnés nodulo kystiques,

-5-

conglobata, les acnés séniles, les acnés secondaires telles que l'acné solaire, médicamenteuse, professionnelle;

2) au traitement d'autres types de trouble de la kératinisation, notamment les ichtyoses, les états ichtyosiformes, la maladie de Darier, les kératodermies palmoplantaires, les leucoplasies et les états leucoplasiformes, le lichen;

3) au traitement d'autres affections dermatologiques liées à un trouble de la kératinisation avec une composante inflammatoire et/ou immunoallergique et, notamment, toutes les formes de psoriasis qu'il soit cutané, muqueux ou unguéal, ou encore l'atopie cutanée, telle que l'eczéma, ces compositions peuvent également être utilisées dans certaines affections inflammatoires ne présentant pas de trouble de la kératinisation;

4) au traitement de toutes les proliférations dermiques ou épidermiques qu'elles soient bénignes ou malignes, qu'elles soient d'origine virale telle que verrues vulgaires, les verrues planes et l'épidermodysplasie verruciforme, les proliférations pouvant également être induites par les ultra-violets notamment dans le cadre des épithélioma baso et spino cellulaires;

5) au traitement d'autres désordres dermatologiques tels que les dermatoses bulleuses et les maladies du collagène;

6) au traitement de certains troubles ophtalmologiques, notamment les cornéopathies;

7) pour lutter contre le vieillissement de la peau, qu'il soit photo-induit ou non ou pour réduire les pigmentations ou kératoses actiniques;

8) pour prévenir ou guérir les stigmates de l'atrophie épidermique et/ou dermique induite par les corticostéroïdes locaux ou systémiques, ou toute autre forme d'atrophie cutanée.

La posologie est variable dans la mesure où elle dépend des affections à traiter et de la concentration en acide rétinoïque du gel aqueux.

Le traitement consiste à appliquer au moins une fois par jour, de préférence le soir, la quantité prescrite sur les lésions à traiter. La durée du traitement d'attaque est

-6-

généralement comprise entre 2 et 15 semaines, et doit être poursuivi par un traitement d'entretien par exemple par des applications deux ou trois fois par semaine.

Le gel aqueux selon l'invention peut également être
5 utilisé dans le domaine cosmétique, en particulier dans l'hygiène corporelle et capillaire.

On va maintenant donner à titre d'illustration et sans aucun caractère limitatif plusieurs exemples de gels aqueux selon l'invention.

10 EXEMPLE I

	- Acide rétinoïque all-trans.....	0,025g
	- β -cyclodextrine.....	0,838g
	- Triéthanolamine.....	1,124g
	- Polymère carboxyvinyle (Carbopol 940)	0,500g
15	- Parahydroxybenzoate de méthyle.....	0,050g
	- Eau déminéralisée stérile.....	97,463g.

Ce gel présente un pH de 7,9 et une viscosité de 2,8 Pa.s.

Les différents tests réalisés sur ce gel ont permis
20 de mettre en évidence les propriétés suivantes:

1) absence d'irritation par application topique répétée pendant 4 semaines chez le lapin,

2) absence d'irritation oculaire par instillation dans l'oeil du lapin (3 jours minimum - 21 jours maximum),

25 3) augmentation de la photostabilité par exposition à la lumière naturelle pendant 3 heures par rapport à des gels de même concentration en milieu alcoolique,

4) bonne activité comédolytique par voie topique dans le modèle de la souris Rhino, cette activité étant égale ou
30 supérieure à celle d'un gel de même concentration en milieu alcoolique.

5) Les tests comparatifs de libération -pénétration réalisés sur peau de rat Hairless montrent qu'avec le gel aqueux, la quantité finale d'acide rétinoïque pénétrée après 10 heures est
35 au moins égale à celle d'un gel alcoolique de même concentration. Les tests comparatifs de libération in-vitro montrent que l'acide

-7-

rétinoïque est libéré plus rapidement à partir du gel aqueux qu'à partir d'un gel alcoolique de même concentration . Ces résultats démontrent que la libération initiale de l'acide rétinoïque dans les couches supérieures est plus importante dans le cas de ce gel aqueux.

EXEMPLE II

	- Acide rétinoïque all-trans.....	0,050g
	- β -cyclodextrine.....	0,970g
10	- Triéthanolamine.....	1,270g
	- Polymère carboxyvinyle (Carbopol 940)	0,500g
	- Parahydroxybenzoate de méthyle sodique.	0,037g
	- Butylhydroxyanisole.....	0,003g
	- Eau déminéralisée stérile.....	97,170g
15	Ce gel présente un pH de 7,95 et une viscosité de	
	6 Pa.s.	

EXEMPLE III

20	- Acide rétinoïque 13-cis.....	0,025g
	- β -cyclodextrine.....	0,850g
	- Triéthanolamine.....	1,100g
	- Polymère carboxyvinyle (Carbopol 940)	0,500g
	- Parahydroxybenzoate de méthyle sodique.	0,050g
25	- Eau déminéralisée stérile.....	97,475g
	Ce gel présente un pH de 7,9 et une viscosité de	
	7,3 Pa.s.	

Les études réalisées à l'aide des gels des exemples II à III ont permis également de mettre en évidence des propriétés tout à fait comparables à celles décrites ci-dessus pour l'exemple I.

REVENDICATIONS

1. Gel aqueux à base d'acide rétinoïque all-trans ou 13-cis pour une utilisation dans les domaines pharmaceutique et cosmétique, caractérisé par le fait que l'acide rétinoïque est présent, à l'état soluble et stable, en une proportion de 0,025 à 0,2% en poids, en présence de 0,2 à 1,8% en poids de β -cyclodextrine et d'une base organique hydroxylée en une proportion telle que le pH dudit gel soit compris entre environ 7,0 et 8,5, l'agent gélifiant étant présent en une proportion telle que le gel ait une viscosité comprise entre environ 1,5Pa.s et 10Pa.s.
2. Gel selon la revendication 1 caractérisé par le fait qu'il contient un pourcentage en eau supérieur ou égal à 85 % en poids par rapport au poids total du gel.
3. Gel selon l'une des revendications 1 ou 2 caractérisé par le fait que la β -cyclodextrine est de préférence présente en une proportion comprise entre 0,7 et 1,7% en poids par rapport au poids total du gel.
4. Gel selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé par le fait que le rapport en poids de l'acide rétinoïque à la β -cyclodextrine est compris entre 0,01 et 0,25 et de préférence entre 0,03 et 0,06.
5. Gel selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé par le fait que son pH est compris entre 7,5 et 8,2.
6. Gel selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé par le fait que la base organique hydroxylée est choisie parmi la diéthanolamine, la diisopropanolamine et la triéthanolamine.
7. Gel selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé par le fait que l'agent gélifiant est un polymère dérivé de l'acide acrylique ou un dérivé de cellulose et est présent en une proportion comprise entre 0,1 et 5% en poids.
8. Gel selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisé par le fait qu'il contient en outre un agent anti-oxydant en une proportion en poids de 0,001 à 0,3%.
9. Gel selon la revendication 8, caractérisé par le fait que l'agent anti-oxydant est le butylhydroxyanisole, le

sulfite de sodium, l'acide ascorbique ou l'ascorbate de sodium éventuellement associé à un agent complexant des métaux.

10. Gel selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisé par le fait qu'il contient en outre un agent
5 conservateur en une proportion en poids de 0,001 à 0,3%.

11. Gel selon la revendication 10, caractérisé par le fait que l'agent conservateur est le parahydroxybenzoate de méthyle ou son sel sodique.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No **PCT/FR 90/00343**

I. CLASSIFICATION F SUBJECT MATTER (if several classification symbols apply, indicate all) ⁶		
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC A 61 K 31/28, A 61 K 9/18, A 61 K 7/48, A 61 K 47/32, Int.Cl. ⁵ : A 61 K 47/38		
II. FIELDS SEARCHED		
Minimum Documentation Searched ⁷		
Classification System	Classification Symbols	
Int.Cl. ⁵ :	A 61 K	
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched ⁸		
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT ⁹		
Category ⁹	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³
Y	WO, A, 82/00251 (J. PITHA) 4 February 1982 see claims 2-4,8,21-24; page 11, table 1 cited in the application --	1,6-9
Y	EP, A, 0274104 (HOFFMANN-LA ROCHE) 13 July 1988 see claims 1,2; page 7, examples 6,7 --	1,6-9
Y	EP, A, 0290020 (L'OREAL) 9 November 1988 see claims 1,2,4-6,9-13; page 11, examples 1,2-4; page 4, lines 52-55; page 5, lines 3-10 -----	1,6-9
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>¹⁰ * Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>"&" document member of the same patent family</p> </div> </div>		
IV. CERTIFICATION		
Date of the Actual Completion of the International Search	Date of Mailing of this International Search Report	
22 August 1990 (22.08.90)	18 September 1990 (18.09.90)	
International Searching Authority	Signature of Authorized Officer	
European Patent Office		

**ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.**

FR 9000343

SA 37335

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 10/09/90
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO-A- 8200251	04-02-82	US-A- 4371673	01-02-83
		CA-A- 1175044	25-09-84
		EP-A,B 0056056	21-07-82
EP-A- 0274104	13-07-88	AU-A- 8302787	23-06-88
		JP-A- 63185925	01-08-88
EP-A- 0290020	09-11-88	LU-A- 86865	19-01-89
		JP-A- 63287763	24-11-88
		US-A- 4857525	15-08-89

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale N° PCT/FR 90/00343

I. CLASSEMENT DE L'INVENTION (si plusieurs symboles de classification sont applicables, les indiquer tous) ⁷		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB CIB ⁵ : A 61 K 31/28, A 61 K 9/18, A 61 K 7/48, A 61 K 47/32, A 61 K 47/38		
II. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTÉ		
Documentation minimale consultée ⁸		
Système de classification	Symboles de classification	
CIB ⁵	A 61 K	
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où de tels documents font partie des domaines sur lesquels la recherche a porté ⁹		
III. DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS ¹⁰		
Catégorie [*]	Identification des documents cités, ¹¹ avec indication, si nécessaire, des passages pertinents ¹²	N° des revendications visées ¹³
Y	WO, A, 82/00251 (J. PITHA) 4 février 1982 voir revendications 2-4, 8, 21-24; page 11, tableau 1 cité dans la demande	1, 6-9
Y	EP, A, 0274104 (HOFFMANN-LA ROCHE) 13 juillet 1988 voir revendications 1, 2; page 7, exemples 6, 7	1, 6-9
Y	EP, A, 0290020 (L'OREAL) 9 novembre 1988 voir revendications 1, 2, 4-6, 9-13; page 11, exemples 1, 2-4; page 4, lignes 52-55; page 5, lignes 3-10 -----	1, 6-9
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>[*] Catégories spéciales de documents cités: ¹¹</p> <p>« A » document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent</p> <p>« E » document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date</p> <p>« L » document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)</p> <p>« O » document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens</p> <p>« P » document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>« T » document ultérieur publié postérieurement à la date de dépôt international ou à la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention</p> <p>« X » document particulièrement pertinent: l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive</p> <p>« Y » document particulièrement pertinent: l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier.</p> <p>« & » document qui fait partie de la même famille de brevets</p> </div> </div>		
IV. CERTIFICATION		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée <div style="text-align: center; font-weight: bold; margin-top: 10px;">22 août 1990</div>	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale <div style="text-align: center; font-weight: bold; margin-top: 10px;">18. 09. 90</div>	
Administration chargée de la recherche internationale <div style="text-align: center; font-weight: bold; margin-top: 10px;">OFFICE EUROPEEN DES BREVETS</div>	Signature du fonctionnaire autorisé <div style="text-align: center; margin-top: 10px;"> M. SOTELO </div>	

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE
RELATIF A LA DEMANDE INTERNATIONALE NO.**

FR 9000343
SA 37335

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche internationale visé ci-dessus.
Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 10/09/90
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO-A- 8200251	04-02-82	US-A- 4371673 CA-A- 1175044 EP-A, B 0056056	01-02-83 25-09-84 21-07-82
EP-A- 0274104	13-07-88	AU-A- 8302787 JP-A- 63185925	23-06-88 01-08-88
EP-A- 0290020	09-11-88	LU-A- 86865 JP-A- 63287763 US-A- 4857525	19-01-89 24-11-88 15-08-89

THIS PAGE BLANK (USPTO)